

Síndrome de Sjögren Primária – revisão

Primary Sjögren's Syndrome – A theoretical revision

Maria do Céu Coelho^{*}, Eduardo Melo^{**}, Ana Albuquerque^{**}, José Pedro Saraiva^{***},
António Pimentel[?]

* Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente de Medicina Interna (UCIP)

*** Assistente Graduado de Anestesiologia (UCIP)

[?] Director de Serviço da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP)

Hospital de São Teotónio, Viseu

Recebido para publicação a 14.02.2001

Resumo

A síndrome de Sjögren (S.S.) é uma doença inflamatória auto-imune, lentamente progressiva que, predominantemente, afecta as glândulas exócrinas, clinicamente dominada pelos sintomas *sicca* (xerostomia e xerofthalmia), mas que pode, apresentar quadros clínicos diversos, com sintomas e sinais subtis, de desenvolvimento insidioso, e por isso, muitas vezes de reconhecimento e diagnóstico difícil.

É considerada por alguns o “grande imitador”, pois pode mimetizar ou coexistir com outras doenças auto-imunes específicas de órgão, doenças hematológicas ou neurológicas.

Atendendo a estas características, compreender-se-á que, sendo embora uma entidade comum, seja tão subdiagnosticada e alguns lhe chamem a “doença órfã”.

Os AA. fazem uma revisão teórica dos aspectos clínicos, histopatológicos, imunológicos e terapêuticos desta doença.

Palavras chave: Síndrome de Sjögren, xerostomia, xerofthalmia, parotidite, nefrite, pneumonite, tiroide, arterite

Abstract

Sjögren's Syndrome is a slowly progressive, inflammatory autoimmune disease, affecting primarily the exocrine glands. Although ocular and oral exocrine glands are affected most commonly, giving rise to sicca symptoms (xerophthalmia, xerostomia), the clinical picture can be that of multisystem complaints, with symptoms/ signs that can be subtle and insidious, and therefore unrecognised.

Some authors consider it “the great mimicker”. It can mimic or coexist with many other autoimmune organ-specific, haematological, or neurological disorders.

These are some of the reasons why despite its relatively high prevalence, SS is often underdiagnosed, and some call it an “orphan disease”.

The authors review clinical, immunological, histopathological aspects and therapeutic options of the disease.

Key words: Sjögren syndrome, xerostomia, xerophthalmia, parotitis, nephritis, pneumonitis, thyroiditis, arthritis

Definição

A Síndrome de Sjögren (SS.) é uma doença inflamatória auto-imune, que afecta mormente as glândulas exócrinas, mas que, em cerca de um quarto dos doentes, envolve também órgãos viscerais, como a tiróide, fígado, pâncreas, rins e pulmões^{1,2}. As células alvo preferenciais são as células epiteliais, quer nas glândulas exócrinas (células epiteliais ductais), quer nos órgãos parenquimatosos (células epiteliais dos túbulos renais, das paredes brônquicas, dos ductos biliares, etc.). O termo epitelite auto-imune parece, por isso, o termo descritivo mais adequado para esta doença², que vários nomes tem recebido (*Quadro I*), uns homenageando os investigadores que a descreveram (Mikulicz, em finais do séc. XIX, descreve os sintomas de queratite, boca seca e aumento de volume das glândulas salivares; Gougerot e sobretudo Sjögren – um oftalmologista sueco – na primeira metade do séc. XX, estabelecem definitivamente a associação destes sintomas com a existência de doença sistémica), outros procurando contemplar os aspectos clínicos mais relevantes.

Quando não há evidência de outra doença auto-imune associada fala-se de S.S. “primária”, de contrário diz-se ser “secundária”.

Quadro I - Sinónimos de síndrome de Sjögren

Doença de Mikulicz
Síndrome de Gougerot
Síndrome sicca
Exocrinopatia auto-imune
Epitelite auto-imune

Epidemiologia

Entidade comum, estima-se que afectará cerca de 2% da população adulta dos EUA³; numa cidade da Grécia, através de uso de um questionário validado, foi encontrada uma prevalência de S.S. provável e definitiva, em mulheres adultas, de três e 0,6% respectivamente, e na Suécia, entre um grupo de 705 mulheres com idade compreendida entre os 52-72 anos, a prevalência de S.S. foi de 2,7%¹. Um outro estudo realizado no Reino Unido mostrou uma prevalência de S.S. na população adulta de 3-4%⁴.

A prevalência de S.S. em doentes com outras doenças auto-imunes é bastante mais alta, com valores a variar, nas várias séries, entre 8-30% no lúpus eritematoso sistémico (LES), e valores ainda mais altos na artrite reumatóide (AR) (31% num estudo feito na Grécia; 55% segundo dados espanhóis)⁴.

A S.S. primária é pelo menos tão comum como a AR e cerca de 1000 vezes mais comum que o LES³.

Pode atingir todos os grupos etários, mas predomina claramente nos 4º e 5º decénios de vida e no sexo feminino (9 mulheres: 1 homem)^{1,3}.

Histopatologia

A lesão histopatológica principal é um infiltrado focal de células linfocitárias que afecta fundamentalmente as glândulas exócrinas. Nas fases mais incipientes começa por dispôr-se à volta das células epiteliais dos ductos glandulares, enquanto em estádios mais avançados o infiltrado se difunde e substitui o tecido funcional². Gerli *et al.*⁵ observaram existir correlação entre maior grau de infiltração inflamatória nas glândulas salivares e o início mais precoce da doença, e a existência de complicações extraglandulares e presença de auto-anticorpos (especialmente anti-SSb). Nos doentes com envolvimento extraglandular observam-se igualmente infiltrados linfocitários nos órgãos afectados^{1,2}:

Rins/bexiga – infiltrados focais em volta do epitélio tubular, que depois proliferam e ocupam o interstício (nefrite tubulo-intersticial)². Mais raramente (descritos apenas três casos na literatura)^{6,7}, pode haver alterações compatíveis com glomerulonefrite crioglobulinémica (proliferação endocapilar devida à infiltração de monócitos, geralmente em grande quantidade; presença de “trombos” intraluminais que representam depósitos de crioglobulinas circulantes; espessamento da membrana basal glomerular sugerindo um aparente duplo contorno). A biopsia vesical pode revelar intensa inflamação da mucosa e sub-mucosa com células linfóides e mastócitos (cistite intersticial)¹.

Pulmões – infiltrados mononucleares submucosos tanto nos grandes como nos pequenos brônquios, adjacentes às células epiteliais brônquicas, havendo em alguns doentes propagação do infiltrado para o interstício^{2,8}. Admite-se que tudo comece nas grandes

vias aéreas, em volta das glândulas exócrinas aí existentes, e posteriormente progrida para as pequenas vias aéreas e interstício.

Fígado – infiltração do epitélio dos ductos biliares por células mononucleares, com ruptura focal e alterações degenerativas indicadas pela vacuolização citoplasmática e irregularidade nuclear. A intensidade do processo inflamatório tem variação regional; ao lado dos ductos biliares inflamados ou dos sinusóides podem ser encontrados granulomas epiteliais não necrosantes. Pode observar-se fibrose portal ligeira a moderada com células de Küpffer reactivas e hepatócitos apoptóticos. As alterações encontradas são semelhantes às observadas no estágio I da Cirrose Biliar Primária (como adiante veremos, estes doentes apresentam anticorpos anti-mitocôndriais)^{3,9}.

Vasos – a doença inflamatória vascular pode, do ponto de vista histopatológico, ser classificada em dois grupos^{1,3}: vasculite de tipo neutrofílico (predomina um infiltrado de neutrófilos; associa-se geralmente a títulos elevados de auto-anticorpos – FR, anti-Ro, ANA – hipergamaglobulinemia e eventualmente a crioglobulinemia), vasculite de tipo mononuclear (observada em geral em doentes seronegativos em relação aos anticorpos referidos). Doentes com episódios recorrentes de vasculite tendem a ter o mesmo tipo histopatológico de inflamação vascular nos vários episódios. Podem ser afectados vasos da pele, sistema nervoso e órgãos viscerais.

Pele – há pouca documentação na literatura da alteração funcional ou destruição das glândulas da pele. Em alguns casos de xeroderma ou hipoidrose as biopsias cutâneas mostram infiltração linfocitária e atrofia das glândulas sebáceas. Mais frequentemente são encontrados infiltrados linfocíticos perivasculares³.

Estômago – observada gastrite crónica atrofica e infiltrados linfocitários¹.

SNC – encontrados infiltrados mononucleares meníngeos e perivasculares/vasculares, com microenfartes ou hemorragias³.

Aparelho genital – a biopsia de mucosa vaginal mostra epitélio escamoso estratificado não queratinizado com infiltrado inflamatório linfocitário no estroma subjacente, mais proeminente em volta das pequenas vénulas e capilares¹⁰.

Imunopatologia

Embora notáveis avanços tenham sido alcançados nos dois últimos decénios, no que respeita à patogénese da S.S. primária, muitos aspectos permanecem ainda nebulosos.

O desenvolvimento da doença pode ser conceptualizado em três passos¹:

1. o processo de auto-imunidade é posto em marcha por um determinado factor ambiental, num indivíduo com terreno genético susceptível;
2. a perpetuação da reactividade auto-imune fica a cargo dos normais mecanismos reguladores imunológicos;
3. as lesões tecidulares ocorrem como consequência do processo inflamatório crónico.

Os familiares dos doentes com S.S. têm uma incidência maior de S.S. e uma maior prevalência de alterações serológicas auto-imunes do que os grupos controlo. A noção de susceptibilidade genética tem sido suportada pela associação de certos genes do Complexo “Major” de Histocompatibilidade com esta doença. Embora haja alguma variação geográfica e étnica na preponderância de um ou outro alelo, cerca de 50-80% dos doentes com S.S. primária com auto-anticorpos e manifestações extraglandulares apresentam com frequência aumentada HLA-B8, HLA-DW3 e HLA-DR3. O alelo mais frequentemente presente, independentemente da raça ou local geográfico, é o HLA-DQA1* 0501¹.

Desde há muito se têm olhado os vírus como potenciais agentes etiopatogénicos nas doenças auto-imunes. O vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido considerado um dos principais candidatos a auto-antígenos na S.S.^{1,11}; a replicação do EBV ocorre, entre

outros locais, nas glândulas salivares durante a primoinfecção, permanecendo o vírus em latência nesta localização, nos adultos imunocompetentes¹. O genoma do EBV é encontrado com elevada frequência no material de biopsia de glândulas salivares e lacrimais¹¹ e tem sido encontrado DNA do EBV no soro de um número considerável de doentes com S.S..

O citomegalovírus (CMV) foi merecedor de atenção especial pelo facto de ter a capacidade de envolver muitos órgãos, incluindo as glândulas salivares. Estudos iniciais revelaram a presença de AC anti-CMV das classes IgG e IgM no soro dos doentes com S.S. primária; no entanto estes estudos não foram controlados e os dados não foram confirmados em estudos posteriores¹.

Garcia-Carrasco *et al.*⁽¹²⁾ encontraram infecção pelo VHC em 14% dos doentes estudados, uma prevalência significativamente maior que a da população geral da zona onde foi feito o estudo (1,2%). É concebível que a infecção crónica pelo VHC origine uma S.S. “secundária” em alguns doentes.

Os *retrovírus* têm vindo a receber atenção crescente pelo seu potencial envolvimento na indução de auto-imunidade. Os *retrovírus* infectam células do sistema imunológico, onde podem causar anomalias na regulação imune, como destruição e hiperestimulação de células T, excesso de produção de anticorpos ou linfomas¹³. Alguns trabalhos^{13,14} têm dado apoio à hipótese de que a S.S. possa ter etiologia retroviral: o gene *tax* do HTLV-I foi detectado em material de biopsia de glândulas salivares labiais de doentes com S.S.; uma sequência polipeptídica endógena (o HRES-1), relacionada com o HTLV, pode ter expressão aumentada nos doentes com S.S., e anticorpos contra esta sequência (Ac anti- HRES-1), que podem ter reacção cruzada com o polipéptido HTLV-I p24 (*gag*), foram encontrados em 10% dos 19 doentes estudados; 30-33% dos doentes com S.S. primária possuíam Ac contra p24 da proteína *gag*-VIH¹³, não havendo no entanto evidência de infecção pelo VIH. Especula-se pois que outro *retrovírus* possa existir no epitélio das glândulas salivares, com sequência homóloga a p24 - VIH.

Estudos imuno-histoquímicos demonstraram que todos os imunócitos que ocupam as glândulas salivares *minor* estão activados² e que a maioria deles são linfócitos T (60-70%) com fenótipo CD4 exibindo maioritariamente o marcador de célula de memória e/ou indutora. As células B constituem cerca de um quarto da população de linfócitos invasores, enquanto os macrófagos-monócitos estão muito pobremente representados (<5% da população)^{1,2}. As células que desempenham o papel de apresentador de antigénios são, tudo indica, as células epiteliais, quer nas glândulas exócrinas quer nos órgãos viscerais afectados na doença extraglandular. Observou-se que estas células expressam inapropriadamente moléculas HLA classe II e auto-antigénios como o Ag (SSB)La, que tem sido observado em células epiteliais da conjuntiva de doentes com S.S..

A activação dos linfócitos B parece ser a aberração imunorregulatória mais consistente da S.S.. Começa como activação policlonal, evolui para activação oligomonoclonal e termina como proliferação monoclonal maligna¹. Alguns dados sugerem que, mesmo em fases precoces da doença, os doentes possam ter nas suas glândulas salivares activação policlonal de células B e expansão monoclonal de células B, com Ig monoclonal circulante. A monoclonalidade é observada mais frequentemente na S.S. primária com doença extraglandular – o grupo com maior risco para o desenvolvimento de linfoma. Cerca de 80% dos doentes com manifestações extraglandulares apresentam cadeias leves monoclonais na urina; em contraste, apenas cerca de 43% dos indivíduos com doença limitada às glândulas exócrinas o fazem.

A avaliação dos isotipos de Ig intracitoplasmática dos linfócitos invasores mostra que os predominantes são IgG e IgM (enquanto nas glândulas normais predomina IgA).

A pesquisa de crioglobulinas nos doentes com S.S. é positiva em 4-30% dos casos (correspondendo as taxas mais elevadas aos casos com envolvimento extraglandular). Na maioria das situações, trata-se de uma crioglobulinemia monoclonal mista (tipo II) contendo o factor reumatóide IgM K. Num estudo prospectivo de 103 doentes seguidos durante cinco anos, a presença de crioglobulinemia monoclonal mista constituiu o melhor factor preditivo para desenvolvimento de linfoma¹.

A presença de RNAm da IL-1 e IL-6 nas células epiteliais das glândulas salivares apoia a convicção de que estas células são participantes activos da resposta inflamatória, e não apenas alvos passivos de uma agressão mediada imunologicamente. O TNF- α é expresso em abundância na maioria das amostras de material de biopsia de glândulas salivares de doentes com S.S., ao contrário do TNF- β , que não é detectado. O RNA do IFN- γ (capaz de induzir resposta imunológica) é detectado nas glândulas salivares com maior grau de infiltração linfocitária, mas é expresso conjuntamente com o factor transformador do crescimento β (TGF- β), que tem papel anti-inflamatório e imunossupressor.

Os estigmas serológicos de todo este “desconcerto” imunológico são vários:

1. *Anticorpos anti-nucleares* (ANA) – presentes em 85-90% dos doentes; o padrão mosqueado é o mais frequente
2. *Anticorpos anti-SSA* (Ro) – presentes em 40-45% dos doentes; são anticorpos contra ribonucleoproteínas; reconhecem e reagem contra duas proteínas diferentes, a 60 KDa e a 52 KDa. Os Ac anti-52KDa são mais específicos da S.S. enquanto os anti-60 KDa surgem mais frequentemente no LES^{1,11}.
3. *Anticorpos anti-SSB* (La) – também dirigidos contra ribonucleoproteínas, parecem no entanto e ao contrário do anti-SSA, ser característicos da S.S. primária e em menor extensão da S.S. secundária (particularmente se associada ao LES)⁵.
4. *Factores reumatóides* – presentes em 48-77% dos casos.
5. *Anticorpos específicos de órgão* – anticélulas dos ductos salivares, antitiroideos, anticélulas parietais da mucosa gástrica.
6. *Anticorpos anti-mitocondriais* (AMA) – em 7% dos doentes⁹.
7. *Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo* (ANCA) – Font *et al.*⁶ encontraram ANCA em 11% dos doentes observados, havendo predomínio de p-ANCA, e associando-se a sua detecção à presença de manifestações clínicas atribuíveis a envolvimento vascular.
8. *Crioglobulinas* – encontradas em 4-30% dos doentes
9. *Receptor solúvel da Interleucina-2* (sIL2-R) – o IL2-R é um Ag de superfície ao qual a IL-2 se une despoletando o processo de activação, diferenciação e crescimento em várias linhagens hematopoiéticas. É considerado um marcador precoce da activação linfocítica e tem sido encontrado na presença de linfócitos T e B activados e macrófagos. Os níveis de sIL2-R são significativamente mais altos nos doentes com patologia auto-imune, e estão directamente relacionados com envolvimento mais generalizado, pior prognóstico e inversamente relacionados com a duração da doença. Segundo Tomás *et al.*¹⁵ a determinação dos níveis séricos de sIL2-R em doentes com síndrome “sicca” poderá ser útil para excluir ou não S.S. sem necessidade de recorrer a exames invasivos (um valor sérico normal excluirá esta patologia).

Clínica

Na maioria dos doentes, a doença evolui lentamente e de forma benigna. As primeiras manifestações podem ser inespecíficas e, geralmente, reflectem o envolvimento das glândulas lacrimais e salivares e das articulações. O envolvimento glandular precede o envolvimento de órgãos viscerais, que ocorre em um quarto dos doentes. Raramente as queixas relacionadas com o envolvimento visceral são apresentadoras da doença. Geralmente decorrem 8-10 anos entre o aparecimento das primeiras queixas e o eventual diagnóstico da doença^{1,16}.

No quadro 2 resumem-se as principais manifestações clínicas da S.S. primária.

Manifestações oculares^{1,3}

Além dos sintomas clássicos associados a queratoconjuntivite “sicca” (ardor, prurido, sensação de corpo estranho ou areia nos olhos, fotofobia, diminuição da lacrimação), os doentes com S.S. podem desenvolver blefarite, blefarospasmo e infecções oculares.

Os sinais ao exame objectivo incluem: dilatação dos vasos da conjuntiva bulbar, injeção pericorneana, dilatação das glândulas lacrimais, irregularidades da córnea, úlceras corneanas, queratite filamentar ou punctiforme.

Estas alterações podem ocorrer em outras situações patológicas que não S.S..

Manifestações ORL e orais^{1,3}

As queixas relacionadas com a xerostomia incluem: secura da boca, sensação de queimadura, disfagia, estomatite, cárie dentária, involução das gengivas, halitose, lábios secos, pele perioral redundante, queilose angular, anomalias do paladar e cheiro. Em cerca de 60% dos doentes observa-se aumento de volume das glândulas salivares “major” (parótidas, sub-linguais, sub-mandibulares).

As estruturas mucosas adjacentes à cavidade oral, e também detentoras de glândulas, podem igualmente ser envolvidas – nasofaringe, orofaringe, seios perinasais e ouvidos. A secura da mucosa dos seios perinasais pode resultar em edema, secreções espessadas e obstrução. O canal auditivo externo sofre alterações eczematosas (prurido, descamação, crostas), com cerúmen seco potencialmente impactado. Criam-se condições que favorecem infecções recorrentes ou crónicas, como faringites, tonsilites, sinusites, otites médias/externas.

O envolvimento das glândulas exócrinas da laringe conduz a laringite “sicca” (rouquidão).

Todas estas situações são agravadas por condições ambientais desfavoráveis – humidade reduzida, ar condicionado, altitude elevada, poluição atmosférica.

Manifestações musculoesqueléticas

São as mais frequentes das manifestações extraglandulares. Cerca de 50% dos doentes padecerão de episódios de artrite/artralgia no decurso da sua doença¹. As queixas de artrite/artralgia podem preceder as manifestações de disfunção glandular – são sintoma apresentador da doença em cerca de 30% dos casos. Os sinais e sintomas incluem: dor, rigidez matinal, sinovite intermitente e poliartrite crónica que, por vezes, conduz a artropatia de Jaccoud¹. É uma artrite não erosiva que predominantemente afecta punhos, metacarpo-falângicas, inter-falângicas proximais, joelhos e tornozelos.

Pal *et al.*¹⁷ notificaram três casos de S.S. primária com polimialgia como sintoma apresentador. Pode também ocorrer polimiosite (em cerca de 3% dos doentes)^{18,19}.

Manifestações cutâneas^{1,3}

Podem ser divididas em dois grupos:

a) as relacionadas com o atingimento das glândulas da pele:

Xerose ou xeroderma (pele seca) ocorre em 23- 67% dos doentes, é a manifestação cutânea mais frequente; resulta de disfunção das glândulas sebáceas e associa-se frequentemente a prurido, descamação e, mais raramente, a alteração da pigmentação;

diminuição da sudorese resultante de atingimento das glândulas sudoríparas; e diminuição da secreção de substâncias odoríferas (por envolvimento das glândulas apócrinas). Em alguns doentes tem sido observada alopecia.

Todas estas alterações dão ao indivíduo um aspecto precocemente envelhecido.

b) as não relacionadas com o envolvimento glandular:

Estas são, na maioria, secundárias ao envolvimento vascular cutâneo, que ocorre em 20 – 30% dos doentes³ e que pode ser de natureza inflamatória (doença vascular inflamatória ou vasculite) ou de outra natureza. As mais frequentes manifestações cutâneas de vasculite são a púrpura palpável e petéquias, e a urticária crónica (≥ 6 semanas). Outras expressões de doença vascular inflamatória são os nódulos subcutâneos (eritema nodoso), eritema multiforme, paniculite necrotizante, enfartes cutâneos, úlceras e gangrena. O fenómeno de Raynaud, que ocorre em 20-35% dos casos, resulta de doença vascular não inflamatória e pode preceder a clássica síndrome sicca em vários anos. Outras manifestações cutâneas possíveis são: a dermatite herpetiforme, o linfoma e pseudolinfoma cutâneos (doença linfoproliferativa associada à S.S.), a púrpura trombocitopénica (manifestação cutânea de doença hematológica associada à S.S.).

Uma palavra ainda para a chamada síndrome de sobreposição S.S. / lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS). Foram descritos alguns casos com critérios de S.S. e lesões cutâneas de LECS e/ou fotossensibilidade, outros com critérios de S.S. e lesões eritematosas anulares. Estas presumíveis “variantes do lúpus” têm clinicamente alterações cutâneas proeminentes, mas poucas das outras características clínicas do LES. Serologicamente, estes doentes apresentam elevada prevalência de anti-SSA (com menor frequência também anti-SSB), mas são virtualmente desprovidos dos anticorpos (Ac) tipicamente encontrados no LES clássico (anti- ds DNA e anti- Sm).

Manifestações pulmonares

O envolvimento pulmonar é relativamente comum (com taxas de frequência nas várias séries varia entre 10 e 65%)^{1,8} e, em regra, clinicamente pouco importante e de progressão lenta (embora Kelly *et al.* afirmem poder ser um fenómeno precoce e rapidamente progressivo⁸). Alveolite subclínica detectada por lavado broncoalveolar (LBA) pode no entanto estar presente numa percentagem mais elevada (44 –100%) dos doentes com S.S. primária²⁰.

Todas as estruturas, da traqueia à pleura, podem ser afectadas¹.

Diversas expressões clínicas e diversas alterações funcionais, radiológicas e histopatológicas tem sido descritas:

1. Alterações funcionais – alguns trabalhos apontam para predomínio do padrão restritivo, outros do padrão obstrutivo e outros ainda indicam existir um padrão misto^{8,20,21}. Lahdensuo *et al.*²⁰ observaram a existência de hiperinsuflação em 50% dos doentes observados; a hiperinsuflação pode ser o único marcador funcional de bronquiolite obliterante, e, curiosamente, neste estudo fazia-se acompanhar de níveis mais altos de $\beta 2$ -microglobulina, sugerindo que possa constituir um sinal precoce de bronquiolite obliterante proliferativa.
2. Telerradiografia do tórax – pode revelar reforço do retículo e derrame pleural.
3. Tomografia axial computadorizada de alta resolução – as alterações encontradas num grupo de doentes com alveolite demonstrada por LBA foram as seguintes: aumento da densidade do parênquima pulmonar, sobretudo nos segmentos basais, com aparência de vidro despolido (que resultará, julga-se, do preenchimento alveolar por células inflamatórias); margens pleurais irregulares; linhas septais (representando septos interlobulares espessados); linhas

subpleurais; imagens em “favo de mel”; quistos subpleurais; espessamento das paredes brônquicas²⁰.

4. Lavado broncoalveolar (LBA) – embora o diagnóstico de alveolite seja baseado em achados histológicos, o LBA constitui um método útil para avaliação das populações celulares efectoras e seu estado de activação no tracto respiratório inferior²⁰. O LBA pode demonstrar dois tipos de alveolite: uma alveolite linfocítica pura (linfócitos >15%) e alveolite mista em que há aumento quer de linfócitos quer de neutrófilos. A presença de neutrófilos no LBA associou-se, no estudo de Salaffi²⁰, a diminuição significativa da capacidade de difusão, suportando a hipótese de que a alveolite neutrofílica possa estar associada ao desenvolvimento de doença intersticial pulmonar difusa.
5. Biopsia transbrônquica – no estudo de Strimlan *et al.*²² os diagnósticos histológicos encontrados foram: fibrose intersticial difusa; broncopneumonia; pneumonia linfocítica intersticial, pseudolinfoma e linfoma. Há também alguns casos descritos de bronquiolite obliterante com organização de pneumonia²².

A ocorrência de derrame pleural é rara e provavelmente resultará de deposição de complexos imunes na pleura.

Manifestações do aparelho urinário

Cerca de 10% dos doentes apresentam doença renal declarada, enquanto aproximadamente 35% tem um teste de acidificação da urina anormal. As situações mais comuns são a acidose tubular renal distal causada por nefropatia tubulo-intersticial auto-imune, e a nefrite intersticial. A acidose tubular renal pode conduzir a litíase renal, nefrocalcinose e alteração da função renal¹. Embora seja uma situação rara, têm sido descritos alguns casos de paralisia hipocaliémica (que é uma complicação rara de acidose tubular renal grave, de qualquer causa) como manifestação inaugural de S.S.²³. Menos frequentemente pode ocorrer acidose tubular proximal com síndrome de Fanconi¹. Há também registo de alguns casos (poucos) de glomerulonefrite associada à presença de crioglobulinas⁷.

Pode ainda ocorrer cistite intersticial, uma patologia não infecciosa da bexiga, que está na origem de queixas persistentes de disúria, nictúria e dor suprapúbica ou perineal.

Manifestações cardíacas

São pouco mencionadas na literatura. Raramente há evidência clara de envolvimento cardíaco, mas as manifestações clinicamente silenciosas (pericardite assintomática e disfunção diastólica do VE) são comuns²⁴.

No estudo efectuado por Gyöngyösi *et al.*²⁴ encontraram:

- pericárdio ecodenso (provável pericardite) em 33% dos doentes observados;
- aumento da pressão arterial pulmonar calculada em cerca de um terço dos doentes;
- disfunção diastólica do VE em aproximadamente 50% dos casos. Desconhece-se o seu mecanismo, admitindo-se poder tratar-se de um fenómeno de Raynaud miocárdico ou de vasculite de pequenos vasos intramiocárdicos ou dos *vasa-vasorum*.

Há registo de apenas um caso de miocardite com insuficiência cardíaca congestiva, que respondeu de forma excelente a corticoterapia endovenosa²⁵.

Os recém-nascidos de mães com SS podem apresentar bloqueio cardíaco congénito, que resultará de lesão do miocárdio e sistema de condução fetais protagonizada pelos anti-SSA que atravessam a placenta.

Manifestações hematológicas

Os doentes com S.S. podem desenvolver auto-anticorpos contra constituintes de células sanguíneas, incluindo linfócitos, neutrófilos, plaquetas e eritrócitos³, podendo surgir púrpura trombocitopénica e anemia hemolítica auto-imune.

Estes doentes têm um risco relativo de desenvolver linfoma 44 vezes maior que os indivíduos sem S.S. (da mesma idade, sexo e raça). A maioria dos linfomas são de células B, exprimindo com frequência IgM k no seu citoplasma. Podem ser de dois tipos: compostos por células B altamente indiferenciadas, ou por células B bem diferenciadas (imunocitomas)¹.

Por vezes encontram-se em biopsias de gânglios/massa de glândula salivar, etc, aglomerados de células linfóides que não cumprem critérios de malignidade. Fala-se então de pseudolinfoma, que continua a ser uma entidade clínica mal definida e da qual se deve suspeitar quando um doente com S.S. se apresente com adenomegalias, organomegalias ou aumento de volume de glândulas salivares “major”.

Em associação com linfoma pode observar-se, raramente, desenvolvimento de anemia aplásica. Encontrámos na literatura também um caso²⁶ (que julgamos ser o único) de anemia aplásica grave (com desfecho fatal) num doente com S.S. até então desconhecido, e que não tinha evidência de linfoma.

Manifestações do aparelho digestivo

Pode ocorrer disfagia (devida à secura da faringe e esófago ou a perturbação da motilidade esofágica). Náuseas e dor epigástrica são queixas comuns.

Estes doentes podem ter anticorpos anticélulas parietais da mucosa gástrica e verifica-se existir frequentemente hipopepsinogenemia, hipergastrinemia e baixos níveis séricos de vitamina B12¹.

Raramente ocorre pancreatite aguda ou crónica, mas o envolvimento subclínico do pâncreas é provavelmente bastante mais frequente (cerca de 25% dos doentes apresentam níveis elevados de amilase). Queixas resultantes de hipofunção do pâncreas exócrino podem também ocorrer¹.

O atingimento hepático, nas suas vertentes clínica, bioquímica e histológica, foi estudado por Skopouli *et al.*⁹, num grupo de 300 doentes com S.S. primária: encontraram sintomas/sinais em apenas seis (2%) dos doentes (3 com prurido, 2 com eritema palmar e 1 com icterícia), enquanto 14 (4%) tinham elevação dos enzimas hepáticos atribuíveis a S.S.; 20 doentes (7%) apresentavam anticorpos antimitocondriais (AMA) e 27% (31 doentes de um subgrupo de 115 escolhidos aleatoriamente) tinham serologia positiva para anticorpos anti-piruvato-desidrogenase (Ac anti- PDH) – um dos enzimas relacionados com o metabolismo mitocondrial. O valor clínico da presença dos Ac anti-PDH na ausência de AMA é questionável. As alterações histológicas em todos os doentes com AMA foram sobreponíveis às encontradas no estágio I da cirrose biliar primária. Concluíram neste estudo que a doença hepática na S.S. primária é rara e geralmente subclínica, não parecendo haver progressão para cirrose. A detecção de AMA parece ser o indicador mais sensível de existência de patologia hepática silenciosa.

Manifestações Neurológicas

O envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) na S.S. é bem conhecido, encontrando-se em cerca de 22% dos doentes^{18,27}. Nos casos de S.S. com atingimento neurológico, a neuropatia periférica constitui sintoma apresentador da doença mais vezes que os sintomas “sicca”, e precede-os, em média de um ano¹⁸.

Várias formas de neuropatia periférica têm sido descritas. Kaplan considera três tipos principais²⁷:

1. Mononeuropatia (“multiplex”) – tem sido descrito frequentemente o atingimento trigeminal e do nervo óptico^{1,27}. Resultará de vasculite dos pequenos vasos.
2. Neuropatia sensorial – é uma entidade distinta, provavelmente relacionada com infiltração linfocítica dos gânglios dorsais (ganglionite das vias dorsais)

3. Polineuropatia simétrica distal – pode ser sensorial, sensitivo-motora ou autonómica.

A prevalência de neuropatia autonómica nos doentes com neuropatia periférica é de cerca de 6%, embora a disfunção autonómica subclínica exista provavelmente numa percentagem bastante maior de doentes.

O sistema nervoso central (SNC) pode também ser atingido, de forma focal (resultando hemiparésia, défice hemissensorial, convulsões, perturbações do movimento, ...) ou de forma difusa, resultando em quadros de défice cognitivo, meningite asséptica ou de doença psiquiátrica. Neste domínio, a situação mais frequentemente observada é de alteração atípica do humor; existem no entanto descritos na literatura casos de psicose, demência, pânico, dissociação e alterações da personalidade^{1,16}. O mecanismo fisiopatológico essencial parece ser a vasculite do SNC, embora não se exclua a possibilidade de existência de anticorpos antineurónios¹⁶. A vasculite do SNC deve ser suspeitada sempre que estejamos na presença de vasculite cutânea. É sempre uma vasculite de tipo mononuclear, mesmo que periféricamente se encontre vasculite de tipo neutrofílico³. A presença de anti-SSA associa-se a maior gravidade das lesões do SNC¹⁶. Nos doentes com S.S. e doença neurológica activa, a análise do líquido céfalo-raquídeo mostra descontinuidade da barreira hemato-encefálica, com pleocitose mononuclear moderada, síntese intratecal de IgG e uma ou mais (até 7) bandas clonais em metade de dois terços dos casos³.

Manifestações ginecológicas ou obstétricas

Skopouli *et al.*¹⁰, num estudo envolvendo 51 mulheres, não encontrou diferenças em relação ao grupo controlo, no que respeita a fertilidade e paridade. A queixa dominante foi de dispareunia – encontrada em 40% das doentes pré-menopáusicas, em contraste com os 3% obtidos no grupo controlo, e que poderá ser expressão de um processo de vasculite linfocítica local.

Outras manifestações: fadiga

É referida por uma elevada percentagem de doentes com S.S. primária (>50%). Mesmo controlada a variável depressão, continua a registar-se elevada percentagem de fadiga física e diminuição da actividade (investigados estes parâmetros pelo MFI – *Multidimensional Fatigue Inventory*).

No estudo feito por Barendregt *et al.*²⁸ foi encontrada correlação negativa entre os níveis plasmáticos de noradrenalina e o nível de fadiga, não tendo havido associação entre este e a pressão arterial. Estes resultados levantam a hipótese de existir uma relação entre perturbações subclínicas do sistema nervoso autónomo e a fadiga referida por estes doentes. Num outro estudo levado a cabo por Nishikai *et al.*²⁹ observou-se que um terço dos doentes com síndrome de fadiga crónica preenchiam os critérios de diagnóstico de S.S.; no entanto, todos eram seronegativos (não apresentavam os auto-anticorpos habituais).

Síndrome de Sjögren no homem

É uma situação incomum, as séries estudadas pequenas e, por isso, os resultados estatísticos merecedores de um olhar prudente. Não têm sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres no que respeita à expressão da doença ou presença de auto-anticorpos. Anaya encontrou uma maior incidência de complicações extraglandulares, que não foi no entanto observada em outros estudos¹⁹.

Quadro 2 – Síndrome de Sjögren – manifestações clínicas

Aparelhos / Órgãos afectados	Manifestações clínicas	Manifestações apresentadoras de S.S. (frequência %)
Olhos	Queratoconjuntivite “sicca” (ardor, prurido, sensação de corpo estranho ou areia, fotofobia, diminuição lacrimação); blefarite, blefarospasmo, infecções oculares; dilatação das glândulas lacrimais, úlceras de córnea, queratite filamentar ou punctiforme	Xerofthalmia subjectiva (47%)
Boca e ORL	Boca seca, sensação de queimadura, disfagia, estomatite, cáries, involução gengival, halitose, anomalias do cheiro e paladar, aumento do volume das glândulas salivares, obstrução dos seios perinasais, eczema canal auditivo externo, otites, sinusites, faringites, tonsilites, laringite sicca (rouquidão)	Xerostomia subjectiva (42,5%) aumento do volume das glândulas salivares(24%)
Aparelho musculoesquelético	Artrite / artralgias; polimialgia; polimiosite	Artralgias / artrite (28%)
Pele	Pele seca, prurido, descamação; diminuição da sudorese; e da secreção de substancias odoríferas; alopecia. Envolvimento vascular: - vasculite (púrpura palpável, urticária crónica, eritema nodoso, paniculite necrotizante, enfartes cutâneos, úlceras, gangrena) - Fenómeno de Raynaud Dermatite herpetiforme; linfoma / pseudolinfoma; púrpura trombocitopénica	Fenómeno de Raynaud (20-35%)
Ap. genito-urinário	Nefrite intersticial; acidose tubular distal; cistite intersticial. Acidose tubular proximal; glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa Dispareunia	Dispareunia (5%) Envol. Renal (1,5%)
Pulmões	Traqueíte sicca (tosse irritativa); alveolite linfocitária; pneumonia intersticial linfocítica, bronquiolite obliterante, linfoma; derrame pleural (raro)	Envol. Pulmonar (1,5%)
Coração	Pericardite (geralmente assintomática) Disfunção diastólica do VE Miocardite (raro)	
Sangue	Anemia de doença crónica, anemia hemolítica auto-imune, anemia aplásica (rara); trombocitopenia auto-imune; linfopenia; linfoma	
Ap. digestivo	Disfagia, náuseas, epigastralgia Gastrite crónica atrofica ; pancreatite aguda ou crónica; mal-absorção ; alt. provas hepáticas	
Sistema nervoso	Neuropatia periférica e autonómica ; vasculite do SNC – sinais focais, envolvimento difuso (disfunção cognitiva, doença psiquiátrica)	
Outras manifestações	Fadiga ; febre	Fadiga / febre (10%)

Diagnóstico

Exames complementares com interesse na avaliação dos doentes com suspeita de S.S.:

Hemograma – anemia ligeira de doença crónica encontra-se em ¼ dos doentes; leucopenia em 10% ; trombocitopenia é infrequente¹.

Velocidade de sedimentação – elevada em 80- 90% dos casos¹.

Proteína C-Reactiva – geralmente normal se não existir infecção.

Bioquímica – função hepática, renal, ionograma, amilase, lipase, glicose

Provas funcionais tiroideias

Doseamento de imunoglobulinas – hipergamaglobulinemia é um achado consistente, presente em cerca de 80% dos doentes¹.

Auto-anticorpos – ANA, Ac anti-Ag extraíveis do núcleo (anti-SSA, anti-SSB); Ac específicos de órgão- (anti-tiroideus, anti- células parietais gástricas, antimúsculo liso, anti-ductos salivares, AMA)- a pedir quando clinicamente se justificar, AMA; ANCA; factores reumatóides; crioglobulinas.

SACE (diagnóstico diferencial com sarcoidose).

Serologias para vírus – VIH, EBV, CMV, HTLV-I, VHB, VHC.

Sumária de urina tipo 2

Avaliação do envolvimento oftalmológico

- Teste de Schirmer: para avaliação da secreção lacrimal; usa tiras de papel de filtro de 30 mm de comprimento. Coloca-se a tira de papel entre a pálpebra inferior e o globo ocular. O teste é positivo se em 5min. a tira molhar 5 mm ou menos.
- Coloração de Rosa –Bengala e observação com lâmpada de fenda: revela queratite filamentar ou punctiforme.

Avaliação do envolvimento das glândulas salivares

- Sialografia : é considerada o método de imagem mais fiável, embora possa dar falsos-negativos, sobretudo nas fases mais precoces da doença. Tem a desvantagem de poder exacerbar inflamação crónica local pré- existente, não ser exequível em certos casos, por alergia ao contraste iodado ou por razões anatómicas^{1,30}. É tão sensível e específica como a biopsia glandular¹.
- Cintigrafia das glândulas salivares: é muito sensível, especialmente nas fases iniciais da doença; permite uma avaliação funcional. É no entanto pouco específica - cintigramas anormais surgem em outras doenças e a taxa de positividade aumenta significativamente com a idade mesmo em indivíduos saudáveis.
- Sialometria: mede a taxa de fluxo salivar, com ou sem estimulação, individualmente para as glândulas parótidas, submandibulares ou sublinguais, ou o total de saliva produzida. Os doentes com S. S. têm taxas reduzidas. Mas o mesmo acontece em várias outras situações, pelo que não tem valor diagnóstico isoladamente.
- Ecografia das parótidas: as opiniões acerca da utilidade da ecografia na S.S não são unânimes. O sinal sonográfico mais importante é a heterogeneidade do parênquima, bilateralmente, num espectro que varia de múltiplas pequenas áreas discretamente hipoecóides a múltiplas alterações de tipo quístico disseminadas pelo parênquima das glândulas. As parótidas podem ser maiores ou menores que o normal, dependendo da predominância de inflamação ou atrofia, respectivamente. Makula *et al.*⁵ consideram que a heterogeneidade discreta do parênquima glandular deve ser vista apenas como um sinal de aviso para a possibilidade de existência de S.S., e apenas a franca heterogeneidade é de valor

diagnóstico (uma vez excluídas certas situações: a infecção pelo VIH pode dar lesões quísticas parotídeas bilaterais; as infecções por outros vírus e bactérias são geralmente unilaterais; a sarcoidose limitada às glândulas salivares pode mimetizar o quadro de S.S primária). Na opinião destes investigadores, a ecografia parotídea poderá ser usada como primeira abordagem diagnóstica em novos casos e na monitorização de casos já diagnosticados; sugerem a sua introdução como método estrutural alternativo à sialografia.

- Biopsia de glândula salivar “minor”: constitui critério de diagnóstico a presença de pelo menos um foco com 50 linfócitos ou mais por cada 4 mm² de tecido glandular.

Crítérios de diagnóstico

Um estudo multicêntrico europeu permitiu definir os seguintes critérios de classificação de S.S. primária e secundária³¹:

I - *Sintomas oculares* – resposta positiva a pelo menos uma de três questões seleccionadas:

1. persistente sensação de olhos secos há mais de três meses
2. sensação recorrente de areia dentro dos olhos
3. uso de lágrimas artificiais mais que três vezes por dia

II – *Sintomas orais* – resposta positiva a pelo menos uma de três questões seleccionadas:

1. sensação de boca seca diariamente há mais que três meses
2. persistente ou recorrente aumento de volume das glândulas salivares
3. necessidade de ingestão de líquidos para ajudar a deglutição de alimentos

III- *Sinais oculares* – positividade de pelo menos um dos testes:

1. teste de Schirmer (≤ 5 mm em 5 min.)
2. Rosa - Bengala (*score* igual ou superior a 4 de, acordo com o sistema de classificação de Bijsterveld)

IV- *Histopatologia* – biopsia de glândula salivar minor com ≥ 1 foco (aglomerado de ≥ 50 linfócitos) / 4 mm² de tecido glandular

V- *Envolvimento de glândulas salivares* posto em evidência por pelo menos 1 dos seguintes exames:

1. cintigrafia salivar
2. sialografia parotídea
3. fluxo salivar não estimulado ($\leq 1,5$ ml em 15 min.)

VI- *Auto-anticorpos* – presença no soro dos seguintes Ac:

1. anti-SSA (Ro) e/ou anti-SSB (La)

A presença de quaisquer quatro dos seis itens, na ausência de qualquer potencial doença associada, é indicativa de S.S. primária.

Na presença de potencial doença associada (designadamente outra conectivite), a presença dos itens I ou II e quaisquer dois dos itens III, IV e V é indicativo de S.S. secundária.

Constituem *crítérios de exclusão*: linfoma pré-existente, SIDA, sarcoidose, doença enxerto-versus-hospedeiro, sialoadenite; uso de fármacos antidepressivos, neurolépticos, anti-hipertensores e parassimpaticolíticos.

Outros grupos definiram também critérios de diagnóstico para S.S.²⁹ (*Quadro III*).

Quadro III – Síndrome de Sjögren – Critérios de diagnóstico

	Critérios Japoneses	Critérios de Fox
1- “olhos secos”	+	+
2- “boca seca”	+	+
3- sinais oculares		
a) teste de Schirmer	-	+
b) teste de Rosa-Bengala	+ *	+ **
4- biopsia de glândula salivar	+	+
5- envolv. das gl. salivares	+	-
a) cintigrafia salivar	-	+
b) sialografia parotídea		
c) taxa de fluxo salivar	-	+
6- auto-anticorpos	-	+
a) anti-Ro ou anti-La	-	+
b) ANA		
c) Factor reumatóide		
Diagnóstico de S.S.	1 e/ou 2 são necessários, como critérios obrigatórios; adicionalmente é necessário: 3b ou 4 ou 5a ou 5b	São necessários 3a + 3b, 2 +5c, 4 e 6a (ou 6b,ou 6c)

* Focus score ≥ 1 ; ** Focus score ≥ 2

Tratamento

Sendo uma doença crónica e de tão grande versatilidade clínica, é fundamental um acompanhamento regular, na procura de deterioração funcional ou complicações da doença. O tratamento preventivo das manifestações “sicca” é essencial.

A lubrificação dos olhos com lágrimas artificiais deve ser feita tão frequentemente quanto necessário. Há no mercado uma série de preparados destinados a este fim, que diferem essencialmente na viscosidade e conservação. O uso de lentes de contacto pode ajudar a proteger a córnea, mas aumenta o risco de infecção. Deve ser evitada a permanência em ambientes secos ou ventosos. Os fármacos com efeitos colaterais anticolinérgicos devem ser evitados sempre que possível.

O tratamento da xerostomia é difícil. Constituem opções terapêuticas³²: estimulantes salivares (cloreto de betanecol, bromexina, ácido cítrico e málico, parafina líquida, neostigmina, iodeto de potássio, anetoltritiona- Sufralen S 25[®] –, pilocarpina), estimulantes mecânicos (pastilha elástica) e substitutos salivares (saliva sintética). A pilocarpina, na dose de 5mg 4 id, *per os*, antes das refeições, produz melhoria significativa dos sintomas “sicca”, não só da xerostomia mas também de alguns sintomas de xerofthalmia. Do ponto de vista fisiológico, o tratamento com um agonista colinérgico como a pilocarpina, para estimular as várias secreções exócrinas do organismo, parece a estratégia mais eficaz para aliviar os múltiplos sintomas, e constituirá também a melhor forma de prevenir a longo prazo as complicações causadas pela secreta excessiva. O sucesso deste tratamento dependerá, no entanto, da existência de função glandular residual, e portanto quanto mais precocemente for iniciado melhor³³. No nosso país não existe pilocarpina em formulação oral, mas apenas em solução oftálmica (com os inerentes problemas de estabilidade e degradação). A higiene oral adequada após as refeições é um pré-requisito para a prevenção da doença oral. O uso de sais de flúor é importante para a protecção da superfície dentária. Izumi *et al.*³⁴

dá-nos conta do aumento do fluxo salivar, embora para níveis infranormais, conseguido pela irrigação das parótidas com corticóides.

Os corticóides sistêmicos (0,5-1mg/kg/dia) e os imunossupressores são usados na doença extraglandular grave, incluído pneumonite intersticial, glomerulonefrite, vasculite e neuropatia periférica. Na vasculite do SNC, os corticóides em altas doses (120 mg/dia de prednisona) e os imunossupressores têm conseguido algum benefício; a S-adenosil- L- metionina parece promissora como adjuvante da corticoterapia no travar da evolução da doença e recuperação de alguns défices na fase mais precoce da doença¹⁶. A ciclosporina (na dose de 1mg/kg/dia) conseguiu remissão da pneumonite intersticial em alguns casos em que os corticóides foram ineficazes³⁵.

A plasmaférese revelou-se útil no tratamento da glomerulonefrite¹⁵.

Ogasawara comunicou o sucesso do uso de imunoglobulina endovenosa no tratamento de um doente com neuropatia sensorial associada à S.S. (um tipo de neuropatia que não responde ao tratamento com corticóides, imunossupressores ou plasmaférese)³⁶. A imunoglobulina endovenosa poderá também constituir alternativa no tratamento da artrite de doentes nos quais haja falência ou contra-indicação para o tratamento convencional³⁷ (corticóide, metotrexato).

Vários estudos têm mostrado não haver benefício clínico significativo com o uso de hidroxicloroquina (apenas melhoria ligeira das artralguas e tumefacção parotídea). Esta parece ter, no entanto, uma actividade anti-inflamatória promissora, levando a redução considerável dos marcadores inflamatórios séricos e a nível salivar (IL6, sIL2-R) ao fim de 12 meses (mais estudos são necessários)³⁸.

A vacinação com análogos dos peptídeos reconhecidos pelas células T auto-reactivas patogénicas, por forma a induzir anergia destas células, poderá vir a constituir uma nova estratégia para o tratamento específico da S.S.¹¹ – assim sejam identificados ou caracterizados esses peptídeos.

Bibliografia

1. Tzioufas A. & Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Klippel's Rheumatology* 1998, vol III, 2nd ed. , cap 32.
2. Moutsopoulos HM, Kordossis T. Sjögren's Syndrome Revisited: autoimmune epithelitis: *British Journal of Rheumatology* vol 35, n° 3: 204-206.
3. Alexander E. Skin Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Dermatology in General Medicine* 1993 ;vol II : 2211-2220.
4. Thomas E, Hay E, Hajeer A *et al.* Sjögren's Syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *British Journal of Rheumatology* 1998 ; 37 : 1069-1076.
5. Gerli R, Muscat C, Giansanti M *et al.* Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's Syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *British Journal of Rheumatology* 1997 ; 36 : 969-975.
6. Font J, Ramos-Casals, Cervera R *et al.* Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Primary Sjögren's Syndrome: Prevalence and Clinical Significance. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 1287-1291.
7. Suzuki H, Hickling P, Lyons CB. A case of Primary Sjögren's Syndrome complicated by Cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *British Journal of Rheumatology* 1996 ; 35 : 72-75.
 8. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos S *et al.* Lung involvement in primary Sjögren's Syndrome is mainly related to the small airway disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999 ; 58 : 61-64.
 9. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos Hm. Liver involvement in primary Sjögren's Syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1994 ; 33 : 745-748.
 10. Skopouli F, Papanikolaou, Malamou-Mitsi V *et al.* Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53 : 569-573.
 11. Sumida T, Matsumoto I, Maeda T, Nishioka K. T-cell Receptor in Sjögren's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1997 ; 36: 622-629.
 12. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casal M, Cervera R *et al.* Hepatitis C virus infection in Primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997 ; 56 : 173-175.
 13. Yamano S, Renard JN, Mizuno F *et al.* Retrovirus in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1997 ; 50 : 223-230
 14. Mariette X, Cherot P, Cazals D *et al.* Antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome . *The Lancet* 1994, vol 345, letter
 15. Tomás S, Coll J, Palazón X. Soluble Interleukin-2 Receptor in Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36 : 194-197.
 16. Cox P, Hales R. CNS Sjögren's Syndrome: An Underrecognized and Underappreciated Neuropsychiatric Disorder. *J. Neuropsychiatric and Clinical Neurosciences* 1999; 11 : 241-247.
 17. Pal B, Misra HN. Polymyalgic presentation of Sjögren's Syndrome: a report of three patients. *Letter*

18. Sorajja P, Poirier M, Bundrick J *et al.* Autonomic Failure and Proximal Skeletal Myopathy in a Patient with Primary Sjögren's Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 : 695-697.
19. Anaya JM, Liu GT, D' Souza E *et al.* Primary Sjögren's Syndrome in men. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995 ; 54 : 748-751.
20. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M *et al.* A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's Syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high- resolution computed tomography. *British Journal of Rheumatology* 1998 ; 37 : 263-269.
21. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary Findings in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Chest* 1995 ; 108 : 316-319.
22. Kadota J, Kusano S, Kawakami K *et al.* Usual Interstitial Pneumonia Associated with Primary Sjögren's Syndrome. *Chest* 1995 ; 108 : 1756-1758.
23. Al-Jubouri M, Jones S, Macmillan R *et al.* Hypokalaemic paralysis revealing Sjögren's Syndrome in an elderly man. *J Clin Pathol* 1999 ; 52 : 157-158.
24. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z. Cardiac manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55 : 450-454.
25. Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and Primary Sjögren's Syndrome. *The Lancet* 1999; Vol 354, July 10 .
26. Quiquandon I, Dresh C. Primary Sjögren's Syndrome and aplastic anaemia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997 ; 56 – letter.
27. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G *et al.* Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994 ; 57 : 983-986.
28. Barendregt PJ, Visser MR, Smets E *et al.* Fatigue in primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 : 291-295.
29. Nishikai M, Akiya K, Tojo T *et al.* "Seronegative" Sjögren's syndrome manifested as a subset of Chronic Fatigue Syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1996 ; 35: 471-474.
30. Makula E, Pokorny G, Rajtár *et al.* Parotid Gland Ultrasonography as a diagnostic Tool in Primary Sjögren's Syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35 : 972-977.
31. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, *et al.* Assessment of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-121.
32. Wiseman & Faulds. Oral Pilocarpine: A Review of its Pharmacological Properties and Clinical Potential in Xerostomia. *Drugs* 1995 ; 49 (1) : 143-155.
33. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z *et al.* Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's Syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174-181.
34. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H *et al.* Corticosteroid irrigation of the parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1998; 57: 464-469.

35. Ogasawara H, Murashima A, Kaneko H *et al.* Effect of Low-dose Cyclosporin Treatment on Interstitial Pneumonitis Associated with Sjögren's Syndrome. *British Journal of Rheumatology* vol 3, n° 3, letter.
36. Molina JA, Benito-León; Bermejo F *et al.* Intravenous Immunoglobulin Therapy in Sensory Neuropathy associated with Sjögren's Syndrome. *Letter*.
37. Zeuner RA, Schroeder JO, Schröder F, Euler H. Successful application of high dose intravenous immunoglobulins in Sjögren's Syndrome associated arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54 : 936.
38. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's Syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999; 58 : 253-256.